

ÁCIDO 2-ETILHEXANOICO

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL ÁCIDO 2-ETILHEXANOICO

DLEP 107

2017

VLA-ED[®]: 5 mg/m³

VLA-EC[®]: -

Notación: -

Sinónimos: ácido 2-etilcaproico, ácido 3-heptanocarboxílico

Nº CAS: 149-57-5

Nº CE: 205-743-6

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El ácido 2-etilhexanoico es un líquido incoloro de olor suave, combustible y sus vapores son más pesados que el aire, pudiendo expandirse a lo largo del suelo. Por calentamiento pueden producirse mezclas explosivas con el aire y en caso de incendio es posible la formación de gases de combustión y de vapores peligrosos.

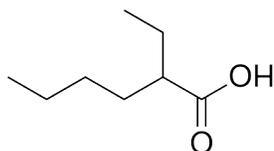
Presenta reacciones exotérmicas con bases, agentes oxidantes y agentes reductores.

Por oxidación pueden formarse peróxidos peligrosos y perácidos y su combustión produce óxidos de carbono.

Peso molecular: 144,24

Fórmula molecular: C₈H₁₆O₂

Fórmula estructural:



| | |
|--------------------------------|---|
| Solubilidad: | soluble en éter y prácticamente insoluble en agua |
| Punto de fusión: | -59°C |
| Punto de ebullición: | 227 °C |
| Presión de vapor: | 0,004 kPa a 20°C |
| Densidad de vapor: | 4,98 veces la del aire a 20°C |
| Límite de explosividad: | inferior a 0,8% y superior a 6,0% |
| Umbral de olor: | 0,145 ppm |

USOS MÁS FRECUENTES

El ácido 2-etilhexanoico se utiliza como producto intermedio en la preparación de sales metálicas de plomo, cobalto, magnesio, zinc, calcio, hierro y circonio que se usan comercialmente como agentes secantes para pinturas y barnices, y como agentes refrigerantes de hidrocarburos (en motores).

También es utilizado como producto intermedio en la fabricación de tintas y colorantes, medicamentos, plastificantes, retardantes de llama y aditivos químicos para la protección de resinas termoplásticas contra la radiación ultravioleta y los rayos infrarrojos, así como en la plastificación de pinturas alquídicas, mejorando la retención del brillo y del color.

A mediados de la década de los años 80 del pasado siglo, se introdujo como conservante de la madera utilizada en construcción, sustituyendo a los clorofenoles.

También se utiliza como emulsionante en cosméticos.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

ESTUDIOS EN ANIMALES

Toxicidad aguda

En ensayos con ratas Wistar macho se determinó una DL₅₀ oral de 3000 mg/kg. Otros ensayos mostraron valores de DL₅₀ oral entre 1600 y 3200 mg/kg, observándose que los animales a los que se les administró una dosis oral de 3200 mg/kg mostraban después de 4 horas desde su administración signos de desfallecimiento.

La DL₅₀ dérmica obtenida en un estudio realizado con conejillos de indias fue de 5700 mg/kg. En otro estudio realizado también en conejillos de indias, la DL₅₀ cutánea fue inferior a 5720 mg/kg, en este caso la administración por vía dérmica del ácido 2-etilhexanoico se realizó mezclada con acetona y aceite de maíz.

En el estudio de Smyth *et al.* (1944) de exposición por inhalación a vapores saturados de ácido 2-etilhexanoico, realizado con ratas durante 8 horas, no se detectó mortalidad en estos animales. En otro estudio realizado con 3 ratas (sexo no especificado) que inhalaban 400

ppm de ácido 2-etilhexanoico durante 6 horas, no se detectaron signos clínicos de toxicidad, aunque se puso de manifiesto un incremento de peso durante el período de estudio de 14 días. El aumento de peso corporal también se observó en un estudio de toxicidad aguda (oral) realizado con ratas hembra Sprague-Dawley.

Se observó irritación de la piel después de la aplicación de ácido 2-etilhexanoico en conejos albinos, y necrosis cutánea leve seguida de formación de escaras en una prueba de corrosividad cutánea realizada con ácido 2-etilhexanoico en conejos blancos.

Al aplicar ácido 2-etilhexanoico en el ojo de conejos albinos se observó, mediante tinción fluorescente, una necrosis severa de la córnea. Tras dos ensayos realizados para observar las lesiones producidas en el ojo del conejo después de la aplicación del ácido 2-etilhexanoico, se les atribuyó, en una escala de 1 a 10, un nivel de gravedad de 5.

Toxicidad subcrónica

Un estudio publicado por Moody *et ál.* (1978), realizado con 344 ratas macho Fisher a las que se introdujo en la dieta un 2% de 2-etilhexanoico durante 3 semanas, mostró una disminución del peso en los animales sometidos a ensayo, pesando un 15% menos respecto a los animales control, si bien no se detectó un aumento de la mortalidad. La relación hígado/peso corporal fue un 55% mayor en animales tratados que en los controles. La catalasa del hígado y la carnitina

acetiltransferasa se mostraron significativamente elevadas en los animales tratados, no detectándose un aumento significativo en la proporción de peroxisomas en las mitocondrias del hígado. También se observó que el nivel de colesterol en suero en los animales tratados fue un 17% inferior a los de los controles y el de triglicéridos un 68% inferior al de los controles, además de un efecto hipolipidémico.

Toxicidad crónica / carcinogenicidad

No hay constancia de estudios crónicos realizados con el ácido 2-etilhexanoico.

Genotoxicidad

No se han detectado efectos con actividad mutágena (presencia o ausencia de enzimas exógenos de bioactivación) en un ensayo con ácido 2-etilhexanoico de mutación genética bacteriana utilizando *Salmonella* en el estudio de su actividad genotóxica. En ensayos para evaluar la capacidad de inducir el intercambio de cromátidas hermanas (SCE) realizados en linfocitos humanos con ácido 2-etilhexanoico, los efectos se detectaron a concentraciones inferiores al resto de ácidos carboxílicos estudiados.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio realizado con ratas Wistar preñadas (7-10 ratas por grupo), alimentadas por sonda, a las que se les administró una dosis única de ácido 2-etilhexanoico a concentraciones de entre 900 y 1800 mg/kg, se observó que la

dosis más alta provocó un aumento del 30% de mortalidad. El porcentaje de malformaciones en los animales supervivientes fue de un 0% en el grupo de control, del 0,8% en el grupo de dosis media y de 67,8% en el grupo de dosis alta. En este estudio también se compararon los efectos teratogénicos del ácido 2-etilhexanoico de di (2-etilhexil) ftalato (DEHP), del 2-etilhexanol (2-EH) y del ácido valproico (isómero del ácido 2-etilhexanoico), observándose que, sobre una base equimolar, el ácido valproico se mostró aproximadamente el doble de potente que el ácido 2-etilhexanoico, mientras que el 2-EH y el DEHP resultaron significativamente menos potentes.

Otra investigación realizada con ratas Wistar preñadas expuestas a ácido 2-etilhexanoico (0, 100, 300 o 600 mg/kg/día) adicionado al agua potable, mostró que a la dosis más alta se producía una disminución del peso corporal de las madres, no observándose efecto alguno a las dosis de 100 y 300 mg/kg/día. A partir de 100 mg/kg/día se observaron anomalías esqueléticas, incluyendo costillas onduladas y osificación craneal reducida. En otro estudio, también se detectaron anomalías esqueléticas similares después de la administración de ácido 2-etilhexanoico en ratas Sprague-Dawley a dosis altamente tóxicas para las madres (900 y 1200 mg/kg/día), evidenciándose un aumento de la mortalidad, una disminución de la ganancia de peso, cambios en el sistema respiratorio y depresión del sistema locomotor.

En un estudio (Hendrickx *et ál.*, 1993) realizado con ratas Fischer 344 preñadas

y expuestas al ácido 2-etilhexanoico (100 a 1000 mg/kg/ día) por sonda oral, mostró que los signos clínicos de toxicidad materna (letalidad, ataxia, secreción ocular, incrustación periorcular y aumento de peso del hígado) y fetotoxicidad (aumento de la pérdida pos-implantación, disminución de fetos vivos y disminución del peso corporal fetal) aparecen a partir de la dosis de 500 mg/kg/día. A dosis de 250 mg/kg/día se observó una reducción en la osificación esquelética y a dosis de entre 100 y 125 mg/kg/día, no se observaron efectos adversos. Los autores del estudio determinaron un NOAEL de toxicidad para la reproducción en ratas de 250 mg/kg/día y un NOAEL de toxicidad para el desarrollo en ratas de 100 mg/kg/día.

Los autores también estudiaron la toxicidad del desarrollo en conejos blancos de New Zealand después de la administración de dosis de 0,25; 125 o 250 mg/kg/día de ácido 2-etilhexanoico durante el periodo comprendido entre el 6º y 18º día de gestación. Algunos animales del grupo a los que se administró una dosis de 250 mg/kg/día mostraron signos de depresión en el sistema nervioso central (SNC) y reducción de la ganancia de peso corporal en comparación con otros controles, no observándose efectos adversos en el desarrollo fetal, el crecimiento o la morfología. El NOAEL establecido para toxicidad materna en conejos fue de 25 mg/kg/día, mientras que el NOAEL para la toxicidad del desarrollo fue aproximadamente de 250 mg/kg/día.

En un estudio no publicado, en el que se administraron por sonda dosis de 0, 100,

250 o 500 mg/kg/día de ácido 2-etilhexanoico en aceite de maíz a ratas Fisher, durante el período comprendido entre el 6° al 15° día de gestación, se observaron efectos en las madres que incluyeron hipoactividad, ataxia, respiración audible y aumento del peso del hígado, no se observaron malformaciones externas, viscerales o esqueléticas. En fetos sometidos a dosis medias-altas se detectó una mayor incidencia de variaciones esqueléticas (zonas esqueléticas poco osificadas) y a dosis altas hubo una mayor incidencia de variaciones viscerales. El NOEL fue de 250 mg/kg/día para la madre y de 100 mg/kg/día para la descendencia.

Hauck *et ál.* (1990) y Collins *et ál.* (1992) estudiaron la posible estereoselectividad en la toxicidad para el desarrollo de los enantiómeros del ácido 2-etilhexanoico, observándose que el (R)-enantiómero es un teratógeno más potente que el (S)-enantiómero en la inducción de exencefalia, así como otras malformaciones en ratones, no produciéndose efectos adversos en las madres. Los autores sugirieron que el riesgo para los humanos de desarrollar toxicidad relacionada con la exposición al ácido 2-etilhexanoico y otros productos químicos, cuyos efectos biológicos son estereoespecíficos, podría reducirse utilizando enantiómeros puros en lugar de la mezcla racémica.

También se ha observado que la administración de ácido 2-etilhexanoico en ratas Sprague-Dawley preñadas produce un aumento del pH intracelular en tejidos embrionarios, lo que podría ser relevante en la toxicidad para el desarrollo a dosis elevadas.

Se ha planteado la hipótesis de que el ácido 2-etilhexanoico induce cambios en el metabolismo del zinc produciendo una deficiencia en el zinc fetal, lo que contribuye a su teratogenicidad. Un aspecto importante para esta hipótesis es el hecho de que muchos tóxicos para la reproducción inducen la síntesis de la metalotionina en el hígado materno, proteína que tiene la capacidad de unirse al zinc, lo que indirectamente produce una reducción en el zinc fetal. Niveles elevados de metalotionina materna se ligan al zinc, secuestrándolo, lo que produce una reducción de las concentraciones plasmáticas de zinc en la madre, comprometiendo gravemente el aporte de zinc al feto. Para verificar esta hipótesis, se administraron diferentes dosis de ácido 2-etilhexanoico con zinc marcado (1,0, 1,5 y 2,0 ml/kg) a ratas Sprague-Dawley en el 11° día de gestación, observándose que, a las dosis más altas, las concentraciones de zinc y metalotionina en el hígado de la madre eran las más elevadas y las de zinc en embriones eran menores en comparación con los controles. A dosis menores, los niveles de concentración de metalotionina y zinc en el hígado de la madre no se alteraron y el zinc embrionario no resultó distinto al de los controles. Ello apoya la tesis de que el ácido 2-etilhexanoico altera el metabolismo materno del zinc, produciendo una deficiencia de zinc en el feto, lo que resulta un factor determinante en la teratogenicidad del ácido 2-etilhexanoico (Pennanen *et ál.*, 1993).

Investigaciones posteriores confirmaron la reducción del zinc fetal debida a la alteración de la síntesis de la

metalotionina, inducida por el ácido 2-etilhexanoico. Estos estudios también mostraron que el umbral para la inducción de metalotionina por el ácido 2-etilhexanoico parece estar en una dosis oral e 100 mg/kg de ácido 2-etilhexanoico. Otros estudios también mostraron la ausencia de efectos a dosis inferiores a 100 mg/kg/día.

ESTUDIOS EN HUMANOS

Hay pocos estudios en humanos sobre los efectos de la exposición a ácido 2-etilhexanoico. En uno de ellos, realizado en cuatro aserraderos de Finlandia, se evaluaron los niveles de ácido 2-etilhexanoico en aire y en orina en 19 trabajadores. Los niveles más elevados de concentración en aire (de hasta 1,3 mg/m³) se obtuvieron en muestras tomadas cerca de una piscina de inmersión. El intervalo de concentraciones de ácido 2-etilhexanoico en aire en las muestras tomadas en la zona de respiración de los trabajadores estaba comprendido entre 0,17 y 0,37 mg/m³, que se correlacionaron linealmente con las concentraciones de ácido 2-etilhexanoico en orina, y que oscilaron entre 0,2 y 1,9 mmol/mol de creatinina (Kröger *et ál.*, 1990).

En el estudio de Pennanen *et ál.* (1990), para determinar si se produce una inhibición de la síntesis de la urea en los trabajadores expuestos a ácido 2-etilhexanoico, se evaluaron la arginina urinaria y la ornitina. En dicho estudio se observó que nueve trabajadores de aserraderos, divididos en grupos de baja y alta exposición, tenían concentraciones medias de excreción urinaria de ácido 2-

etilhexanoico de 30 y 1800 nmol/mmol de creatinina, respectivamente, y concentraciones de arginina elevadas en los trabajadores del grupo de alta exposición, lo que evidencia el poder inhibitor del ácido 2-etilhexanoico en la síntesis de la urea.

RECOMENDACIÓN

La información publicada sobre los efectos en humanos derivados de la exposición laboral al ácido 2-etilhexanoico es escasa. Únicamente, a partir del estudio realizado con trabajadores de aserraderos en Finlandia, hay evidencia de la inhibición de la síntesis de la urea, si bien la importancia toxicológica de esta observación no está clara y no se dispone de otros estudios en humanos que corroboren este efecto.

Los estudios sobre toxicidad para la reproducción y el desarrollo han puesto de manifiesto que la administración a roedores de elevadas dosis de ácido 2-etilhexanoico produce un incremento de mortalidad, depresión respiratoria y del sistema locomotor, así como un aumento de peso en el hígado materno. En algunos estudios con ratas a las que se les administraron dosis para las que la toxicidad materna estaba definida, se observó un retraso en la osificación de las costillas, incluyendo costillas onduladas. La dosis más baja a la que se observaron estas anomalías esqueléticas con ratas Wistar fue de 100 mg/kg/día de ácido 2-etilhexanoico en agua potable, administradas entre el 6º y 19º día de gestación. Otros estudios realizados con ratas Fisher también establecieron un

NOAEL para efectos esqueléticos de 100 mg/kg/día. Con posterioridad los estudios revelaron que el mecanismo de acción consiste en que el ácido 2-etilhexanoico induce la síntesis de la metalotionina, que es una proteína que se acompleja con el zinc en el hígado materno y produce una reducción de la concentración de zinc en el feto. Los estudios también indican que el umbral de dosis de ácido 2-etilhexanoico para la inducción de la metalotionina es probablemente de 100 mg/kg/día o superior.

Partiendo de un NOAEL de 100 mg/kg/día y corrigiendo de acuerdo con la escala alométrica, aplicando un factor de 4 por tratarse de ratas, otro factor de 2 para pasar de exposición oral a inhalatoria y otros adicionales de 5 y 2,5 para corregir diferencias intraespecies e interespecies, resultaría 1 mg/kg/día. Para la transferencia desde una dosis oral de estudios en animales a una concentración en aire en el lugar de trabajo se considera un peso promedio de 50 kg, por tratarse de mujeres, y un volumen de aire respirado de 10 m³. En base a estos cálculos se propone un VLA-ED[®] de 5 mg/m³.

Se recomienda este valor límite para el ácido 2-etilhexanoico, dado que el mecanismo planteado de la toxicidad para el desarrollo (inducción de la metalotionina asociada a una

disminución de zinc fetal) es potencialmente relevante para los humanos. Debido a que el NOAEL establecido para la toxicidad para el desarrollo en ratas es de 100 mg/kg/día, que es también la dosis umbral aproximada para la toxicidad para el desarrollo del ácido 2-etilhexanoico, la recomendación de 5 mg/m³ como límite de exposición profesional representa un valor suficientemente conservador para minimizar el potencial riesgo de toxicidad para el desarrollo.

Debe incluirse la nota FIV (fracción inhalable y vapor) porque, de la estimación de la concentración del vapor saturado a temperatura ambiente, se deduce que la fase vapor también puede contribuir significativamente a la exposición.

Aunque hay pocos datos relativos a la absorción dérmica en humanos del ácido 2-etilhexanoico, los resultados de un estudio sobre trabajadores con exposición laboral a ácido 2-etilhexanoico pusieron de manifiesto la poca absorción a través de la piel durante su aplicación como conservante de la madera. Por consiguiente, no se considera adecuada la notación "vía dérmica". Tampoco hay datos disponibles para asignar la notación "Sen" o para recomendar un VLA- EC[®].

A los niveles indicados no se prevén dificultades de medición.

BIBLIOGRAFÍA

Bui LM, Taubeneck MW, Commisso JF, et al. Altered zinc metabolism contributes

to the developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid, 2-ethylhexanol and valproic acid. Toxicology 126: 9-21 (1998)

Collins MD; Scott WJ; Miller SJ; et al: Murine teratology and pharmacokinetics of the enantiomers of sodium 2-ethylhexanoate. *Toxicol Appl Pharmacol* 12(2) (1992).

Hauck RS; Wegner C; Blumtritt P; *et ál*: Asymmetric synthesis and teratogenic activity of (r)- and (s)-2-ethylhexanoic acid, a metabolite of the plasticizer di-(2-ethylhexyl)phthalate. *Life Sci.* 46(7) (1990).

Hendrickx AG, Peterson PE, Tyl RW, *et ál*. Assessment of the developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid in rats and rabbits. *Found Appl Toxicol* 20 (2): 199-209 (1993).

Kröger S, Liesivuori J, and Manninen A. Evaluation of workers' exposure to 2-ethylhexanoic acid (2-EHA) in Finnish sawmills. *Int Arch Occup Environ Health* 62:213-216 (1990).

Moody DE; Reddy JK: Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in

rats fed plasticizers and related compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 45(2), (1978).

Pennanen S, Manninen A, and Savolainen H. Urinary arginine and ornithine in occupational exposure to 2-ethylhexanoic acid. *Arch Toxicol* 64: 426-427 (1990)

Pennanen S, Tuovinen K, Huuskonen H, Kosma V, Komulainen H. Effects of 2-ethylhexanoic acid on reproduction and postnatal development in Wistar rats. *Fundamental and Applied Toxicology* 21: 204-212 (1993).

Smyth HF; Carpenter CP: The place of the range finding test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind. Hyg Toxicol* 26 (1944).

ACGIH. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Edition (2007).